FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1965

347 n°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplome d'Etat)

par

GARAT, Jean-Pierre
Externe des Hopitaux de Paris

Né à Paris, le 25 décembre 1935

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE AVEC ULCERES PEPTIQUES RECIDIVANTS DU TYPE ZOLLINGER-ELLISON

Président : Monsieur le Professeur Charles DEBRAY.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1965 n°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplome d'Etat)

par

GARAT, Jean-Pierre

Externe des Hopitaux de Paris

Né à Paris, le 25 décembre 1935

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE AVEC ULCERES PEPTIQUES RECIDIVANTS DU TYPE ZOLLINGER-ELLISON

Président : Monsieur le Professeur Charles DEBRAY.

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) NO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (K.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes parents,

A mon frère et à sa famille,

Par leur affection, ils m'ont apporté un soutien constant.

A mes amis,

A mon Maître,

le Professeur Charles DEBRAY

qui me fit le grand honneur de bien vouloir présider cette thèse,

Qu'il trouve ici l'assurance de mon extrême gratitude et de tout mon dévouement.

A Monsieur le Docteur J.P. HARDOUIN

Médecin des Hopitaux de Paris,

qui m'a inspiré le sujet de ce travail et a bien voulu me prodiguer son enseignement,

Qu'il trouve ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hopitaux,

en remerciement pour leur enseignement au cours de mon Externat,

Monsieur le Docteur SEGUY

Monsieur le Docteur SOUPAULT

Monsieur le Docteur BLANCHON

Monsieur le Professeur POILLEUX

Monsieur le Professeur LENEGRE

Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY

Monsieur le Docteur G. MORIN

Au Docteur François BESANCON

Médecin des Hopitaux

Aux Docteurs

J. PAOLAGGI

J. LEYMARIOS

Assistants des Hopitaux

Au Docteur P. HOUSSET

En remerciement pour leur enseignement au cours de mes années de Gastro-entérologie.

INTRODUCTION

Le syndrome d'Adénomatose polyendocrinienne (A.P.E.), d'abord observé par des anatomo-pathologistes (ERDHEIM, 1903), fut décrit par des cliniciens depuis 1945 (SHELBURNE, 1945) et défini comme l'association d'adénomes de l'antehypophyse, des parathyroïdes et des ilôts de Langerhans.

Par la suite, l'extension des lésions à d'autres glandes endocrines et le caractère familial de l'affection, furent reconnus.

A la suite des publications de ZOLLINGER et ELLISON, en 1955, individualisant un syndrome associant à des adénomes non Langerhansiens, une maladie ulcéreuse sévère avec hypersécrétion gastrique, l'attention des auteurs fut attirée par la fréquence de survenue des ulcères dans l'A.P.E. La responsabilité de l'effet "ulcérogénique" fut attribuée, selon les auteurs à l'une ou l'autre des glandes endocrines atteintes ; les parathyroïdes, en particulier, furent le plus incriminées.

Mais, la mise en évidence (GREGORY, 1960), d'un facteur secrétagogue gastrique, d'abord dans des cas de Zollinger-Ellison, puis dans des cas d'A.P.E, semble indiquer que le facteur responsable de l'ulcère est le même dans les deux affections : il s'agit d'une substance hormonale, assimilée à la gastrine elle-même, mais produite par les tumeurs insulaires. Cette similitude fait même discuter la dualité des deux syndromes ; beaucoup d'auteurs ont tendance, dans des publications récentes à considérer le Zollinger-Ellison comme une forme dégradée, incomplète, d'A.P.E.

Enfin, la mise en évidence toute récente de substances à activité gastrinique dans des pancréas atrophiques de pancréatite chronique ou dans des tumeurs langerhansiennes jusqu'ici réputées non ulcérogéniques, élargit encore le problème des relations entre la pathologie pancréatique et la maladie ulcéreuse.

Dans ce travail, nous présenterons une observation, recueillie dans le service de notre Maître, le Professeur Charles DEBRAY, associant une adénomatose polyendocrinienne à des ulcères récidivants ; puis, nous tenterons de discuter les problèmes posés par cette observation.

Dans une deuxième partie, nous résumerons brièvement quelques travaux récents concernant de grandes séries de cas de Zollinger-Ellison et d'A.P.E, et nous essaierons d'étudier les rapports existant entre les deux affections.

OBSERVATION (x)

Madame BON... Marie-Thérèse, 39 ans, est hospitalisée à Bichat en mars 1963, pour une triple histoire digestive, rénale et osseuse. L'affection digestive se résume en une succession d'ulcères peptiques récidivants, au décours d'une gastro-entérostomie pour ulcère duodénal. L'affection rénale consiste en une lithiase récidivante, accompagnée d'une discrète insuffisance secrétoire. L'affection osseuse , qui ne provoque aucune manifestation subjective, se résume en une lésion géodique d'une phalange et dans des perturbations biologiques discrètes, allant dans le sens d'un hyperfonctionnement parathyroïdien.

1° - L'affection digestive

a débuté, en 1948, à l'âge de 24 ans, par des douleurs épigastriques mal précisées par la patiente, dont les souvenirs sont estompés. En décembre 1956, une perforation d'ulcère duodénal, opérée en pleine péritonite, justifie une suture (1ère intervention digestive). En juillet 1957, est pratiquée une gastro-entérostomie (2ème intervention digestive), la gastrectomie étant impossible du fait d'adhérences.

Dès le 3ème jour après l'intervention, apparaissent des coliques épigastriques hautes, par périodes de quelques jours, sans rapport avec les repas. Le 24 février1960, surviennent une petite hématémèse et un important meloena. A partir de mai 1961, les troubles digestifs s'aggravent, avec des vomissements

---

(x) - Cette observation a été présentée par Monsieur Charles DEBRAY et coll. en 1964, dans les Annales d'Endocrinologie (DEBRAY, 1964). C'est , à notre connaissance, la première observation française publiée d'A.P.E.

abondants, tantôt verdâtres, tantôt limpides, mais très acides, et des douleurs de l'épigastre et de l'hypochondre, très violentes, permanentes, sans liaison avec les repas, subissant une recrudescence en fin d'après-midi. L'amaigrissement est d'environ 10 kilogrammes. Les radiographies de septembre 1961 montrent un volumineux ulcère peptique de la bouche du gastro-entérostomie ; l'anse efférente est rétrécie au-delà de l'ulcère, l'avacuation gastrique se fait mal.

Le 19 octobre 1961, on pratique (3ème intervention digestive), une vagotomie par voie abdominale, une dégastro-entéro-anastomose et une gastrectomie des 2/3 avec montage à la Finsterer (Dr Mercadier). L'étude de la pièce opératoire montre effectivement l'existence d'une vaste ulcération peptique à cheval sur la jonction gastro-jéjunale. Presque toute la hauteur des glandes fundiques est occupée par une grande quantité de cellules bordantes retrouvées jusqu'au-dessous de la zone des collets. Il est à noter qu'au cours de l'intervention le palper du pancréas n'a pas permis de déceler d'anomalies ou de tumeur de la glande.

Jusqu'en mars 1962, la patiente va bien, reprend 3 kilogrammes. Mais, à partir de mars 1962, les douleurs réapparaissent malgré le traitement anti-ulcéreux, mis en oeuvre sur la constatation d'un nouvel ulcère peptique de la bouche de gastro-entérostomie. Une vagotomie par voie thoracique est alors pratiquée le 8 août 1962, (4ème intervention digestive, Dr Mercadier). La patiente va bien jusqu'en janvier 1963. Mais, à cette date, réapparaissent des douleurs épigastriques postprandiales, réveillant la malade la nuit et calmées par l'alimentation, sans périodicité franche. Il n'y a ni vomissement, ni perte de poids.

Les radiographies gastriques de février 1963, montrent l'existence d'un ulcère peptique entre les deux anses afférente et efférente de la gastro-entérostomie, et probablement deux autres ulcères, l'un sur la bouche même

de gastro-entérotomie, l'autre sur l'anse afférente. L'interprétation des clichés est très difficile, du fait des phénomènes de sténose et de la stase dans l'anse afférente.

L'exploration de la sécrétion gastrique (tableau I) , en mars 1963, montre que la sécrétion spontanée, à jeun, est très abondante et contient jusqu'à 72 mEq de ClH libre par litre : la sécrétion posthistaminique s'élève jusqu'à 98 mEq de ClH libre par litre ; le volume de sécrétion gastrique est très nettement supérieur à celui d'un individu normal, et 5 à 6 fois supérieur à celui d'un sujet gastrectomisé (cas de notre patiente). Le débit chlorhydrique c'est à dire la quantité de ClH sécrété pendant la durée du tubage, est très nettement supérieur à celui d'un sujet normal et 5 à 6 fois supérieur à celui d'un sujet gastrectomisé. Il existe donc, malgré la vagotomie bilatérale et la gastrectomie, une hypersécrétion permanente d'un liquide gastrique particulièrement acide. La sécrétion de pepsine est égale à celle du sujet normal. La protéase acide du sérum est très supérieure à la normale : une fois à 805, une autre fois à 620 U ($400 \geqslant N \geqslant 200$).

2° - L'histoire rénale,

si l'on excepte une albuminurie transitoire en 1942, et plusieurs épisodes d'infection urinaire en 1944, débute en janvier 1958 par une crise de colique néphrétique gauche. En avril 1958, un calcul de l'uretère pelvien gauche, gros comme un pois est extrait par voie endoscopique (1ère intervention urologique). Il existe deux calculs du rein droit. Une cure à Contrexeville est bien supportée ; à noter que la calciurie était à cette date de 350 milligrammes par 24 heures.

TUBAGE GASTRIQUE APRES GASTRECTOMIE 2/3 ET VAGOTOMIE ABDOMINALE ET THORACIQUE

N°	Heure	Glycémie (g)	pH	Volume (en ml)	A.L.	A.T.	A.P.	Volume total de la sécrétion (en ml3)	Débit ClH (en mEq)
	(en min)								
A...	0		2,5	67	18	4	I I80		
B...	15		2	19	65	65	I I60		
C...	30		2	72	20	51	I I90	166	6,7
D...	45		1,5	35	58	105	1 600		
E...	60	1,05	1,5	40	72	96	1 580		
				Insuline 10 U.					
1...	75		1,5	30	72	95	1 435		
2...	90		2	14	37	59	1 210		
3...	105	1,05	2	17	38	62	1 425		
4...	120		2	28	24	42	1 330	173	9,2
5...	135	0,60	1,5	28	92	92	1 800		
6...	150		1,5	16	82	102	1 510		
7...	165		1,8	22	42	74	1 450		
8...	180		1,8	18	52	86	1 715		

A.L., A.T. : acidité libre , acidité totale

A.P. : activité pepsique en µg de tyrosine libéré/ml de suc gastrique .

Tableau I.

En juin 1959, au cours d'une 2ème cure à Contrexéville, une crise de colique néphrétique droite fait pratiquer une intervention sur le rein droit; par pyélotomie, on extrait un calcul phosphatique du bassinet ; un calcul du calice inférieur droit, fragmenté, ne peut être retiré complètement (2ème intervention urinaire).

En novembre 1959, outre ce petit calcul résiduel, on constate l'existence d'un gros calcul coraliforme du rein droit. Une lombotomie droite est pratiquée en février 1960, mais le calcul coraliforme ne peut être extrait. Il gossit alors peu à peu, mais, si l'on excepte une infection urinaire quasi permanente, il ne fait plus guère parler de lui.

En juin 1962, outre cette infection urinaire à proteus, on note l'existence d'une petite albuminurie à 0,60 p. 1000 et d'une insuffisance rénale modérée, traduite par un retard bilatéral à l'élimination du produit de contraste à l'U.I.V., et par une diminution de la clearance de l'urée (39% de la normale dans le 1er échantillon, 33% dans le 2ème), avec une urée sanguine encore normale (0,30gr/0/00).

Des constatations identiques sont faites en mars 1963.

3° - L'atteinte du squelette

et les perturbations du métabolisme phosphocalcique ont été décelées au cours d'enquêtes systématiques répétées, faites dans le but de confirmer un hyperparathyroïdisme, fortement suspecté devant cette double affection lithiasique et ulcéreuse rebelle.

Cliniquement, il n'y eut jamais de douleurs osseuses, la malade était très asthénique, et constipée. Le palper ne montrait pas de tumeur cervicale.

Le squelette, radiographié complètement en décembre 1959, paraissait strictement normal, à l'exception de la 1ère phalange de l'index droit ; cette dernière montrait un aspect aréolaire, lié à la présence de plusieurs petites géodes amincissant et même soufflant en un point la corticale. En mars 1963, ces altérations phalangiennes persistent inchangées, mais on note de plus une déminéralisation du rachis lombaire, prédominant sur la partie centrale des vertèbres (aspect en "sandwich").

Les explorations humorales, pratiquées à trois reprises, en décembre 1959, juin 1962 et mars 1963, ont fourni des résultats dissociés (tableau I) : la calcémie était normale (100 mg, 105 mg), sauf en mars 1963 où elle fut trouvée un peu élevée (110 mg) ; la phosphorémie était nettement abaissée (28 mg, 23 mg, 29 mg) ; la phosphatase alcaline, normale en octobre 1961 (I U Bodanski), s'élevait à 19 U en juin 1962 ; la calciurie est constamment restée dans les limites de la normale (81 à 196 mg/24h.), la phosphaturie a été trouvée élevée (1 840 mg, 1 600 mg/24h).

Enfin, une biopsie osseuse, au trocard, faite en juin 1962, n'a montré qu'une osteo poromalacie, sans aucun signe d'hyperactivité ostéoclastique (Dr Rubens-Duval).

Ajoutons ici différents résultats :

- numération globulaire : 4 200 000 globules rouges, 8 800 globules blancs (neutrophiles : 78%, éosinophiles : 4%, lymphocytes, 18%).
- glycémie : 0,95 gr.
- protides totaux : 78 g.1 avec répartition électrophorétique normale
- électrolytes du sérum : Cl^- : 116 mEq/l ; Na^+ : 132 mEq/l ; K^+ : 3,6 mEq/l ; réserve alcaline : 19 mEq/l.
- pouvoir secrétagoque urinaire : (voir tableau en fin d'observation)

En bref, au terme de cette longue évolution, chez cette femme de 39 ans, ayant présenté une lithiase rénale récidivante et des ulcères peptiques récidivants, malgré gastrectomie et vagotomie bilatérale, il existe d'une part des perturbations biologiques discrètes certes, mais militant dans le sens de l'hyperparathyroïdie et d'autre part et surtout une hypersécrétion gastrique permanente. On décide donc, dans un premier temps, d'explorer les parathyroïdes, à la recherche d'une lésion tumorale, et éventuellement, dans un second temps, en fonction des résultats, de pratiquer une gastrectomie totale avec exploration du pancréas, à la recherche d'un adénome non insulinogène, responsable de l'hypersécrétion gastrique et des ulcères récidivants.

1° - Une exploration des parathyroïdes est faite par le Docteur Chigot, le 23 avril 1963. En voici le compte rendu opératoire :

Incision en cravate de Kocher. Abord du corps thyroïde. Celui-ci est de taille normale et de lobulation un peu tourmentée.

a) on fait l'exploration primaire du pédicule thyroïdien inférieur gauche.

On reconnaît le pédicule supérieur gauche, où l'on perçoit nettement un lobule logé dans la bifurcation de la thyroïdienne supérieure gauche qui paraît bien être une parathyroïde normale.

On explore la région thyroïdienne inférieure droite : rien d'anormal à l'exploration primaire ; puis le pédicule supérieur droit, où l'on perçoit un peu plus bas qu'à droite un lobule graisseux qui doit être la parathyroïde supérieure droite.

b) Exploration analytique des pédicules.

On dissèque le pédicule artériel thyroïdien inférieur gauche et l'on perçoit tout de suite au doigt une petite masse qui se dirige en bas et à droite

vers la ligne médiane. On la dissocie de la graisse et en la disséquant, on isole un premier grain de chapelet qui a la consistance d'un petit adénome thyroïdien ; on poursuit la dissection vers le bas et on isole alors dans la graisse pré-trachéale et rétrosternale une masse piriforme, brunâtre, de consistance mollasse, dont le fond est contenu dans une corolle de graisse. Au-delà de cette corolle graisseuse, on se trouve juste sur le tronc brachio-céphalique et en arrière, on sent les battements de l'aorte. On passe sous la corolle graisseuse et on lie l'artériole à la queue de la masse piriforme. On confie à l'histologiste cette masse, qui en raison de ses connexions vasculaires et de sa couleur paraît bien être un adénome parathyroïdien. Pendant que se développe l'examen histologique extemporané, on dissèque le pédicule supérieur gauche. On confirme qu'il est libre.

On retourne au pédicule inférieur droit, d'où l'on extrait une petite masse grise, d'aspect suspect, mais qui s'avère être un ganglion anthracosique. On vérifie le pédicule supérieur droit. A ce moment, on apprend que la masse confiée à l'histologiste est bien un adénome parathyroïdien. On vérifie l'espace rétro-viscéral et l'on ferme. Catgut sur les muscles. Drain de Redon dans l'espace thyroïdien. Points séparés sur la peau.

c) L'étude histologique donne lieu au compte rendu suivant :

La pièce opératoire prélevée dans l'épanouissement du pédicule thyroïdien inférieur gauche pèse, après excision d'un nodule thyroïdien attenant au pôle proximal, 2,25 g et mesure 3,5cm x 1 cm environ. De consistance molle elle présente à son pôle distal une teinte rouge violacée. Un fragment pris dans cette région montre, en per-opératoire, qu'il s'agit de tissu adipeux présentant des hématomes diffus, ce qui est confirmé par l'examen histologique post-opératoire.

Un autre fragment, pris au pôle proximal de la pièce, montre en peropératoire une image d'adénome très compact en certains points, présentant des aspects vésiculaires en d'autres.

La tranche de section de la pièce montre une région molle, de couleur chamois, d'aspect très homogène, à un pôle et longue d'environ 2 centimètres ; cette masse est gaînée dans la coiffe adipeuse décrite ci-dessus.

Un fragment transversal de la néoformation, vu en examen classique montre (comme en examen peropératoire), un adénome parathyroïdien à cellules principales, de taille généralement moyenne, à cytoplasme moyennement colorable ; les noyaux sont arrondis ou ovalaires, de taille très homogène, à réseau chromatinien moyennement dense. Ces cellules peuvent se grouper en lobules ou en cordons parfois groupés étroitement en plages très uniformes, sans stroma collagène visible ; le plus souvent, elles forment de petits follicules centrés d'une boule de colloïde assez dense, ou des vésicules plus vastes à revêtement presque cubique, avec une flaque de colloïde plus fluide. Certaines cellules ou certains groupes de cellules ont un cytoplasme très clair ; quelques cellules isolées ou parfois certains groupes de cellules assez hautes et plus ou moins prismatiques sont plus homogènes et plus fortement éosinophiles. Il n'y a pas de régions kystiques sur le fragment examiné ; le stroma collagène est très réduit, les vaisseaux sont peu congestifs. Il n'y a aucune mitose.

Un point est à noter : la présence de restes de tissu adipeux, sous forme soit de petits lobules d'une dizaine de lipocytes, soit de cellules isolées entre des vésicules (Mme le Dr Lièvre).

La coloration des graisses révèle que la plupart des cellules contiennent de fines granulations situées au pôle apical des éléments ; la lumière de certaines vésicules contient une gouttelette lipidique. On ne trouve pas de granulations grossières ; il n'y a pas de biréfringence manifeste (Dr Et. Martin).

Il s'agit donc d'un authentique adénome parathyroïdien qui n'a aucun des caractères des insulomes constatés au niveau du pancréas.

Les suites de l'ablation de l'adénome parathyroïdien sont remarquablement simples, mais la malade continue à souffrir de douleurs épigastriques identiques à celles qu'elle ressentait avant l'intervention. Un nouveau contrôle radiologique de l'estomac montre que les ulcères peptiques constatés en février ne régressent pas, mais au contraire ont tendance à confluer en une énorme ulcération.

Un second tubage gastrique à l'histamine donne des résultats strictement identiques au premier : la sécrétion de l'estomac n'a absolument pas été modifiée par la parathyroïdectomie.

La calcémie est successivement à 95 et 100 milligrammes par litre, mais la phosphorémie se relève nettement, par rapport à tous les résultats antérieurs, à 32 milligrammes par litre. Les phosphatases alcalines sont à 10 U. Bodanski. La calciurie est à 75 et 96 milligrammes par 24 heures.

Une exploration endocrinienne est pratiquée afin de savoir s'il n'existe pas d'autre localisation tumorale. Le réflexogramme achilléen est normal, ainsi que l'exploration hypophysaire (selle turcique, champ visuel). Les 17-C.S. urinaires sont à 8,1 mg/24h, les 17-O.H. à 3,3mg/24h (Porter-Silber), la D.H.A à 0,5 mg/24h.

2° - Ainsi, l'ablation de l'Adénome parathyroïdien a modifié le métabolisme phospho-calcique mais il n'a rien changé à l'hypersécrétion gastrique. On décide de totaliser la gastrectomie et d'explorer le pancréas.

a) L'intervention, pratiquée par le Docteur MERCADIER, le 20 juin 1963, est très difficile comme en atteste le compte rendu.

On repasse par l'ancienne incision de médiane sus-ombilicale en l'agrandissant vers le haut et vers le bas.

Libération de très nombreuses adhérences entre les viscères, l'épiploon et la paroi abdominale.

A l'exploration, absence de métastases hépatiques. La lésion est constituée par un ulcère peptique réalisant un véritable bloc inflammatoire qui prend le moignon gastrique, l'anse jéjunale, la partie distale du pancréas et le méso-côlon transverse.

Dans un premier temps : libération du moignon duodénal et de la tête du pancréas. A la palpation on perçoit une petite tumeur dure de la grosseur d'une cerise. Séparation de la zone d'anastomose du méso-côlon transverse ; elle est très laborieuse et elle s'accompagne d'une ouverture involontaire du côlon qui est suturé en un plan de points séparés de fil de lin. Section de l'anse afférente à 6 centimètres de celle-ci au ras du tronc mésentérique. Libération du pancréas au niveau du plan portal et section. Blessure involontaire du tronc spléno-mésaraïque qui est lié.. Décollement du mésogastre postérieur de haut en bas et de gauche à droite.

On emporte ainsi après section de l'oesophage au niveau du cardia le moignon gastrique, la rate, les 3/4 gauches du pancréas, la 1ère et la 2ème anse jéjunale.

Le jéjunum est monté par une fenêtre avasculaire du méso-côlon transverse dans l'étage sus-mésocolique. Fermeture de la coupe en deux plans. Anastomose oesophago-jéjunale termino-latérale en un plan de points séparés de fil de soie. Fixation de l'anse aux tissus fibreux pré-oesophagiens et latéro-oesophagiens droits. Fermeture de la brèche du mésocôlon transverse. Rétablissement de la continuité jéjunale par anastomose termino-latérale entre le 4ème duodénum qui est ramené à droite du pédicule mésentérique supérieur et le flanc droit de l'anse jéjunale montée. Cette suture est faite en un plan de points séparés de fils de soie. Fermeture des différentes brèches mésentériques.

L'intervention est terminée par l'exérèse au sein du parenchyme de la tête du pancréas de la tumeur individualisée, de consistance très dure. Cette ablation est facile, l'hémostase étant assurée par des points appuyés de catgut.

b) L'étude histologique porte sur la pièce de gastrectomie et le pancréas.

1- L'ulcère peptique n'a aucun caractère particulier, mais sur l'estomac surtout, les tubes glandulaires comportent une proportion très importante de cellules bordantes. Cette hyperplasie élective est confirmée par les colorations spéciales des mitochondries. Par contre, la sécrétion de pepsinogène paraît normale.

2- L'étude histologique du pancréas est beaucoup plus intéressante.

a) les fragments de la lère résection ont été coupés à 4 plans différents.

Il s'agit d'un tissu pancréatique dont le système exocrine est presque partout respecté, tout au plus morcelé par une sclérose interlobulaire ou péricanaliculaire.

Dans ce tissu exocrine, on a la surprise de retrouver 5 nodules adénomateux de 1 à 3 millimètres de diamètre, ronds, parfaitement circonscrits et constitués par une prolifération de petites cellules polygonales ou cubiques claires agencées soit en travées régulières ou anastomosées, soit en ébauches de cavités alvéolaires. Ces cellules conservent partout des noyaux ronds.

Il existe une abondante vascularisation très différenciée, capillaire, formant par endroits des lacunes entre les travées tumorales.

En dehors de ces nodules adénomateux, les îlots de Langerhans ont une structure apparemment normale sans augmentation du nombre ni de la taille.

La coloration de la réticuline selon la technique de Wilder montre que les cordons n'ont aucun soutien réticulinique ; simplement les axes conjonctifs sont assez riches en faisceaux réticuliniques périvasculaires.

La coloration par la fuschine paraldéhyde révèle que les nodules adénomateux n'ont aucune différenciation de type β et que la plupart des îlots de Langerhans ne contiennent que quelques cellules à granulations violettes de type β . Le pancréas garde par ailleurs une charge en lipase très abondante.

Les ganglions péripancréatiques ne contiennent aucun foyer tumoral.

b) Le 2ème fragment céphalique prélevé dans un 2ème temps opératoire est constitué par un nodule presque entièrement hyalin ou amyloïde dans lequel on trouve quelques travées de petites cellules cubiques ou étoilées, qu'il est difficile de rattacher à coup sûr à des reliquats d'acini ou à des reliquats d'une prolifération endocrine. La coloration des graisses montre que la substance hyaline homogène est assez riche en lipides sans que les cellules en contiennent.

Il existe donc ici une adénomatose multi-nodulaire diffuse endocrine langheransienne qui ne présente aucun signe de différenciation de type β . Cette constatation entre parfaitement dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison (Dr Martin, Dr Marche).

c) Les suites opératoires sont remarquablement simples, malgré la gravité de l'intervention.

Dans la période postopératoire ont été pratiqués différents examens biologiques ; urée sanguine : 0,30 g/l; glycémie : 1,10 g/l ; Cl^- : 108 mEq par litre ; Na^+ : 137 mEq par litre ; K^+ : 3,7 mEq/l ; R.A. : 16 mEq par litre. La calcémie est à 114 et 112 milligrammes par litre, la phosphorémie à 30 milligrammes par litre. Pour différentes raisons, les urines n'ont pu être conservées et la calciurie et phosphaturie déterminées. La malade quitte l'hopital en bon état le 18 juillet 1963, mais l'hypercalcémie fait craindre la récidive de l'hyperparathyroïdisme.

-:-:-:-:-:-:-

EN RESUME

chez une femme de 39 ans, une lithiase rénale phosphatique récidivante et nécessitant trois interventions urologiques fait rechercher des signes d'hyperfonctionnement parathyroïdien. La calcémie reste normale, la phosphorémie est constamment un peu inférieure à la normale, mais l'étude radiographique de tout le squelette montre une structure osseuse normale, à l'exception de lésions géodiques de la 1ère phalange de l'index droit : on ne conclut pas à une hyperparathyroïdie, d'autant qu'une biopsie osseuse paraît l'éliminer en 1962.

Parallèlement, évolue une maladie ulcéreuse nécessitant 4 interventions : suture d'un ulcère duodénal perforé, gastroentérostomie, gastrectomie et vagotomie bilatérale pour ulcère peptique, vagotomie par voie thoracique pour récidive d'ulcère.

La persistance d'un calcul coraliforme du rein droit, l'évolution tenace de l'ulcère peptique sur l'anastomose gastro-jéjunale, après vagotomie thoracique font, en mars 1963, étudier la sécrétion gastrique. Après tubage histaminique, celle-ci, chez cette patiente gastrectomisée et vagotomisée, se révèle d'un volume et d'une acidité supérieurs à ceux d'un sujets normal, avec hypersécrétion à jeun, tous éléments habituels dans le syndrome de Zollinger-Ellison par tumeur non insulinogène des îlots de Langerhans du pancréas. L'association de ce syndrome à une tumeur parathyroïdienne étant connue, on décide dans un premier temps d'explorer les parathyroïdes : il existe effectivement une tumeur bénigne de la parathyroïde inférieure gauche.

Son ablation provoque une remontée de la phosphorémie, mais la sécrétion gastrique n'est pas modifiée. On pratique alors une gastrectomie totale et une pancréatectomie subtotale, caudale et corporéale, intervention remar-

quablement supportée. Le pancréas est macroscopiquement normal, à l'exception d'un nodule fibreux juxta-duodénal. Mais l'étude histologique y découvre plusieurs nodules adénomateux langerhansiens, à cellules non insulinogènes.

-:-:-:-:-:-:-

POUVOIR SECRETAGOGUE URINAIRE

AU COURS DE L'EVOLUTION

DATES	Nombre de Rats	Pourcentage de diminution de Volume (ml)	A.L. mEq/l	Débit mEq	Sécrétion B ≥ 0,100 mEq	moyenne (mEq)
25-3-63	5	20%	0%	20%	80%	0,225
26-3-63	6	0	0	0	66%	0,121
23-4-63		PARATHYROIDECTOMIE				
25-4-63	12	50%	0	41%	50%	0,124
5-5-63	6	50%	0	33%	83%	0,203
17-5-63	8	25%	25%	37%	87%	0,180
20-6-63		GASTRECTOMIE TOTALE				
24-6-63	5	80%	80%	80%	0	0,052
27-6-63	5	100%	60%	100%	0	0,053
6-12-63	6	33%	16%	33%	50%	0,102
5-11-64	6	50%	50%	66%	66%	0,110

A.L. : acidité libre

Tests pratiqués dans le Laboratoire du Docteur BONFILS - Hopital BICHAT.

COMMENTAIRES

Il y a, dans le cas présenté, association :

1°- d'un syndrome de Zollinger-Ellinson typique

2°- d'un hyperfonctionnement parathyroïdien par adénome, responsable de lithiase rénale récidivante.

A - Le syndrome de Zollinger-Ellison est indiscutable.

L'histoire clinique, déjà, est évocatrice par la survenue chez une femme de 24 ans, d'un ulcère duodénal sévère, puisqu'il donna lieu à des interventions itératives et à de multiples complications, menant finalement à une gastrectomie totale qui put, seule, enrayer l'évolution de la maladie ulcéreuse.

La sévérité de celle-ci est expliquée par une importante hypersécrétion gastrique permanente avec augmentation du débit acide dont le reflet histologique est une hyperplasie élective portant sur les cellules bordantes des tubes glandulaires gastriques. L'atteinte pancréatique est représentée par une adénomatose multinodulaire diffuse des ilôts de Langerhans qui ne présente aucun signe de différenciation du type β.

B - L'hyperfonctionnement parathyroïdien, bien qu'atypique est aussi indiscutable.

Cliniquement, il se réduit à la seule lithiase rénale récidivante.

L'atteinte osseuse n'est pas certaine : biopsie et radiographies squelettiques sont restées normales, à l'exception d'une très discrète atteinte phalangienne. Quant aux anomalies du métabolisme phospho-calcique, elles se limitaient pratiquement à une phosphorémie légèrement abaissée, laquelle s'est relevée après ablation de l'adénome. Par contre, la calcémie est demeurée, d'un bout à l'autre de l'évolution normale, avec une calciurie normale puis basse : ce fait peut s'expliquer par la coexistence d'une insuffisance rénale qui peut modifier tous les sigmates humoraux du désordre parathyroïdien. Ou, peut-on alléguer une compensation de l'hyperparathyroïdie par des pertes calciques importantes entraînées par le très grave désordre digestif ? Le fait le plus curieux reste, en tous cas, l'élévation de la calcémie après les deux interventions de parathyroïdectomie et de gastrectomie totale : il paraît logique d'évoquer, les pertes calciques digestives étant définitivement éliminées, la possibilité d'une hyperparathyroïdie résiduelle, celà, d'autant plus que la phosphorémie post-opératoire reste basse, à 30 mg par litre (alors qu'avant parathyroïdectomie, elle variait entre 23 et 29 mg par litre).

L'aspect histologique de la tumeur parathyroïdienne paraît bien être celui d'un adénome mais on sait, depuis la publication de COPE (1958), que :

1- La survenue d'une hypercalcémie secondaire à la parathyroïdectomie évoque la possibilité de l'atteinte d'une ou des autres parathyroïdes : il s'agirait alors d'une adénomatose ou hyperplasie à cellules principales.

2- Le type histologique de telles hyperplasies est souvent indiscernable de celui d'un adénome simple.

3 - Cette hyperplasie doit être fortement soupçonnée chez des patients avec hyperparathyroïdisme primaire porteurs d'une autre tumeur endocrinienne, ce qui est le cas de notre observation.

Enfin, reste à souligner l'inefficacité totale de la parathyroïdectomie sur le syndrome ulcéreux et l'hypersécrétion gastrique. Ce fait semble infirmer ici tout effet "ulcerogénique" de l'adénome para-thyroïdien. Cet effet doit être rapporté à la tumeur langerhansienne et à elle seule.

C - Rapports entre le syndrome de Zollinger-Ellison et l' "adénome" parathyroïdien

S'agit-il, dans l'observation rapportée, d'une simple coexistence fortuite des deux syndromes endocriniens ? Outre la probabilité très faible d'une telle coïncidence, les caractères mêmes des atteintes glandulaires sont évocateurs d'un processus commun :

- Les caractères évolutifs du syndrome d'hyperparathyroïdie plaident comme nous l'avons vu, en faveur d'une adénomatose ou d'une hyperplasie parathyroïdienne primaire à cellules principales.

- Le pancréas est le siège d'une polyadénomatose distribuée dans les trois quarts gauches de la glande alors qu'il existe, dans la tête, un nodule volumineux de signification imprécise.

Ces caractères d'atteinte polyadénomateuse, pluri-glandulaire évoquent une adénomatose polyendocrinienne.

Les autres glandes à sécrétion interne paraissent cliniquement et biologiquement indemnes, mais cette intégrité fonctionnelle n'est en rien un signe formel d'intégrité histologique, comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce travail.

-:-:-:-:-:-:-:-

HISTORIQUE

C'est en 1903 qu'un anatomiste, ERDHEIM décrivit une adénomatose polyendocrinienne. Jusqu'en 1945, cette affection ne fut rapportée que dans des protocoles d'autopsie.

Elle était considérée comme de survenue sporadique, les anomalies étant limitées à trois glandes seulement : l'antéhypophyse, le pancréas, les parathyroïdes. Des ulcères furent fréquemment découvert s chez de tels patients porteurs d'une A.P.E., depuis GERTSEL (1938).

La première description clinique du syndrome remonte à 1945 (SHELBURNE).

En 1953, UNDERDAHL publie 8 cas de la Mayoclinic : outre les trois atteintes glandulaires classiques, il rapporte l'existence dans six des observations d'anomalies cortico-surrénales ou de la thyroïde, de polypose gastrique diffuse (2 cas), d'ulcères duodénaux (2 cas) et d'un adénome bronchique métastasique. Il suggère l'incidence familiale de la maladie.

En 1954, successivement, WERMER, puis MOLDAWER, NARDI et RAKER, décrivent des cas familiaux de cette affection désormais appelée "Adénomatose des glandes endocrines". WERMER insiste sur son caractère héréditaire, sa transmission par un gène dominant et souligne aussi la grande fréquence de l'ulcère peptique associé au désordre polyendocrinien.

Depuis la description, en 1955, par ZOLLINGER et ELLISON, du syndrome comportant ulcère peptique sévère avec hypersécrétion gastrique acide et tumeur pancréatique non β Langerhansienne, l'intérêt de l'aspect endocrinien

de la maladie ulcéreuse a été souligné dans des publications nombreuses. Plus tard, il fut ajouté à cette triade, la diarrhée, conséquence d'une hypersécrétion réactionnelle de la muqueuse intestinale à l'excès du flux acide gastrique.

La responsabilité de la survenue de l'ulcère dans l'A.P.E. fut discutée.

La fréquence des ulcères dans l'hyperparathyroïdisme (ST GOAR, 1954, HELLSTROM, 1959) suggera le rôle possible de la parathormone dans la genèse de l'ulcère endocrinien.

Mais, des publications plus récentes (DONEGAN, 1960, OSTROW, 1960, ZOLLINGER, 1960, KEATING, 1961) soulignent la fréquence moindre des ulcères liés à l'hyperparathyroïdisme pur que par adénome vrai. Très différents des ulcères de l'A.P.E., ils n'ont pas de caractère "malin" et ne s'accompagnent pas d'hypersécrétion gastrique ; ils ne paraissent pas déclenchés mais seulement révélés et parfois aggravés par l'intermédiaire de l'hypercalcémie ou d'une action directe de la parathormone sur les muqueuses digestives.

De même, hyperpituitarisme et hypercorticisme, ne s'accompagnent pas, lorsqu'ils sont isolés, d'une fréquence accrue d'ulcus gastro-duodénaux.

Par contre, le rôle ulcérogénique des tumeurs langerhansiennes paraît au cours des années, de plus en plus probable; l'action secrétagogue gastrique d'extraits de telles tumeurs est prouvée par GREGORY et coll. en 1960. MONACO et coll. assimileront ce facteur "gastrin-like" à la gastrine elle-même.

De plus, en 1960, ZOLLINGER et CRAIG, remarquant qu'il n'existait jusqu'alors aucun cas complètement étudié d'A.P.E avec ulcère où la preuve d'une lésion insulaire à cellules non B n'ait pu être apportée, admettaient qu'une telle lésion était toujours à l'origine des ulcères de l'A.P.E.

Ainsi, le syndrome de Zollinger-Ellison paraît n'être qu'une forme dégradée d'A. P. E. familiale.

L'existence de plusieurs familles où coexistent les deux syndromes (SCHMID, 1961, MIEHER, 1962, WERMER, 1963, HUIZENGA, 1964), la fréquence croissante avec laquelle on découvre des lésions endocriniennes associées dans le syndrome de Zollinger-Ellison, le caractère parfois asymptomatique ou latent de ces dernières, plaident en faveur de cette hypothèse.

Très récemment enfin, HUIZENGA (1964) se basant sur l'étude de 136 tumeurs langerhansiennes conclut que "l'on doit considérer qu'il existe une relation de cause à effet entre tous les types d'ulcères et tous les types de tumeurs langerhansiennes".

Ainsi, peut-on trouver, à l'origine d'ulcères "gastriniques" des tumeurs langerhansiennes indifféremment insulino ou non insulino secrétantes,

- qu'il s'agisse d'Adénomes, entrant souvent alors dans le cadre d'une endocrinopathie polyglandulaire familiale.

- ou de carcinomes primitifs survenant de façon sporadique, sans rapport avec des facteurs polyglandulaires ou héréditaires.

De même, des ulcères d'allure absolument banale peuvent survenir chez des patients porteurs de tumeurs langerhansiennes secrétant de la gastrine.

Il apparaît ainsi que le syndrome de Zollinger-Ellison, associé ou non à une atteinte polyendocrinienne ne représente qu'un cas particulier d'une relation beaucoup plus générale existant entre pathologie pancréatique et sécrétion gastrique.

-:-:-:-:-:-:-:-

ETIOLOGIE

L'ulcère gastro-duodénal survient dans environ 2% d'une population quelconque et chez plus de 4% des sujets de plus de 20 ans.

La probabilité d'association ulcère-tumeur endocrinienne est donc certaine. Mais (BLACK, cité par MURPHY, 1960), la fréquence de la maladie ulcéreuse est considérablement plus grande chez des patients porteurs de tumeurs endocriniennes ; bien plus, chez de tels patients atteints d'une double affection, MURPHY (1960) évalue à 45 % la fréquence d'une A. P. E.

L'atteinte polyendocrinienne semble donc comporter un potentiel ulcerogénique important : la maladie ulcéreuse, outre sa fréquence présente des caractères particuliers ; il s'agit d'ulcères en général sévères ("fulminating ulcer" de Zollinger-Ellison), souvent de siège atypique, accompagnés d'une hypersécrétion gastrique, donnant lieu à de multiples complications et parfois associés à de la diarrhée.

Quel rôle peut on attribuer, dans la genèse de cette maladie ulcéreuse à chacune des glandes endocrines intéressées ?

A - Rôle des différentes endocrines dans la genèse de l'ulcère de l'A.P.E

1 - Voyons tout d'abord la fréquence attribuée aux adénomes de chacune des endocrines dans l'A.P.E.

Tableau I - Fréquence comparée des adénomes de chaque glande endocrine dans l'A.P.E.

Auteurs Année	SCHMIDT 1961	MIEHER, BALLARD FRAME et HARTSOCK 1962
Nombre de cas	41	85
Hypophyse	71%	64%
Parathyroïdes	78%	88%
Ilôts de Langerhans	44%	81%

Il y a là une divergence considérable sur l'évaluation de l'atteinte langerhansienne dans l'A.P.E. Nous y reviendrons.

2 - Le rôle des parathyroïdes,

en raison de la fréquence de leur atteinte a longtemps paru prépondérant.

Tableau II - Fréquence de l'ulcère peptique dans les tumeurs parathyroïdiennes.

Auteurs	COPE 1959	OSTROW 1960	KEATING 1961	HUIZENGA 1964
Nombre de cas	230	429	380	442
T.P. en général	8%	15,5%	9,1%	11%
T.P. avec T.L.				75%
T.P. sans T.L.				9%

T.P. : Tumeurs parathyroïdiennes

T.L. : Tumeurs langerhansiennes

Ce tableau indique déjà qu'il faut distinguer entre hyperparathyroïdisme pur et hyperparathyroïdisme avec atteinte langerhansienne (donc, A.P.E.) : dans ce dernier cas, la fréquence de l'ulcère paraît considérable.

De plus, l'ulcère de l'hyerparathyroïdisme pur n'a pas les caractères de celui de l'A.P.E. :

- Il s'agit d'ulcères banaux par leur symptomatologie, leur siège et leur évolution.

- Ces ulcères s'accompagnent d'une sécrétion gastrique normale ou abaissée.

- La parathyroïdectomie paraît sans effet sur leur évolution (OSTROW 1960 - ZOLLINGER 1960).

- La parathormone agit sur la sécrétion gastrique par l'intermédiaire de modifications du taux de la calcémie

- Une hypocalcémie semble inhiber la sécrétion gastrique
- Une hypercalcémie "aigue" peut l'augmenter
- Mais, une hypercalcémie prolongée mène à l'achlorhydrie par dépôt de calcifications gastriques interstitielles (SPIRO, 1960, DONEGAN 1960).

Peut être doit on évoquer, pour expliquer l'ulcère de l'hyperparathyroïdisme un effet destructeur de l'excès de parathormone sur les constituants mucoïdes de la muqueuse gastrique ou de ses sécrétions (OSTROW, 1960)

Il est possible, en tout cas (KEATING, 1961) :

1 - que l'hyperparathyroïdisme aggrave l'ulcère
2 - que le traitement de l'ulcère (alcalins) aggrave l'hyperparathyroïdisme
3 - ou que, lorsque les deux affections existent simultanément, la lésion gastrique soit plus réfractaire au traitement

Enfin, l'existence de syndromes pseudo-ulcéreux dans l'hyperparathyroïdisme explique probablement la grande fréquence attribuée, sans preuve formelle, dans les publications anciennes à l'ulcère de l'hyperparathyroïdisme.

L'ulcère "fulminant" de l'A.P.E. semble donc ne pas devoir être rattaché à l'hyperparathyroïdisme.

3 - Le rôle de l'hypophyse

ne paraît pas plus déterminant.

La fréquence de l'ulcère en cas d'adénome pituitaire isolé ne dépasse pas 1 pour cent pour ZOLLINGER (1960) - ZUBROD (1960), étudiant 45 acromégales ne trouve aucun ulcère. Il note cependant une hyperplasie marquée de la muqueuse gastrique chez ces patients (avec hypersécrétion acide importante chez l'un d'eux).

Cette fréquence ulcéreuse augmente par contre considérablement lorsque l'atteinte hypophysaire fait partie d'un tableau d'A.P.E. et peut atteindre 53 pour cent (ROTH, 1960 : 18 ulcères sur 34 cas d'A.P.E avec tumeurs hypophysaires).

4 - Cortico surrénales, thyroïde, glandes génitales peuvent être atteintes par l'A.P.E mais leur effet ulcérogénique paraît négligeable (ZOLLINGER, 1960)

La surrénale paraît seulement potentialiser l'effet sécrétoire gastrique du vague.

5 - Les tumeurs langerhansiennes par contre, paraissent douées d'un effet ulcérogénique certain.

Tableau III - Fréquence de l'ulcère dans les tumeurs langerhansiennes

Auteur	ZOLLINGER	HUIZENGA
N° de T.L étudiées		136
TL en général		19%
TL à cellules non β	88%	54%
TL. à cellules β	1%	9%

TL : Tumeur langerhansienne

Il s'agit, dans la plupart de ces cas, d'ulcères sévères avec hypersécrétion acide, du type Zollinger-Ellison.

La responsabilité des tumeurs langerhansiennes dans la genèse de ces ulcères est prouvée par l'action sécrétagogue gastrique d'extraits tumoraux (GREGORY, 1960), puis d'extraits de métastases (SUMMERSKILL, 1961). L'hormone responsable de cet effet est assimilée à la gastrine elle-même (MONACO, 1961, GREGORY, 1964).

Parallèlement à ces faits, une fréquence accrue d'ulcères est aussi signalée en association avec certaines lésions inflammatoires chroniques du pancréas : l'incidence de l'ulcère atteindrait 15% des cas dans les pancréatites chroniques (HOWARD, 1960) et serait plus élevée encore dans la fibrose kystique du pancréas (ANDERSON, 1958). La confrontation de ces observations à la découverte de l'hypersécrétion gastrique marquée qui suit une atrophie et une fibrose expérimentale du pancréas (ELLIOT, 1961), suggère l'activité d'une hormone secrétagogue gastrique dans les maladies chroniques du pancréas aussi bien que dans les tumeurs ulcerogéniques de cette glande.

B - Les ulcères de l'A.P.E sont en tous points comparables aux ulcères du Zollinger-Ellison (Huizenga, 1964).

tant dans leurs caractères cliniques que secrétoires ou évolutifs : il paraît donc logique d'attribuer la responsabilité de ces ulcères de l'A.P.E aux tumeurs langerhansiennes. Comme les tumeurs à cellules non β n'ont aucune activité hormonale - donc aucune traduction périphérique reconnue, hormi, précisément, leur rôle dans la genèse de l'ulcère, leur fréquence dans l'A.P.E a pu être sous-estimée dans beaucoup d'observations anciennes (voir tableau I).

De même, la fréquence de l'A.P.E dans les cas de Zollinger-Ellison :

Tableau IV - Pourcentage d'A.P.E dans les cas de Zollinger-Ellison

Auteurs	Ellison	Zubrod Wermer	Murphy	Gray	Schmid	Zollinger	Ellison	Huizenga
	1956	1958	1960	1960	1961	1962	1964	1964
Nbre de cas			107	47		132	260	26
% d'APE	20%	23%	24%	62%	20%	25%	21%	46%

semble devoir augmenter, au cours des années, en raison de la surveillance de plus en plus stricte à laquelle seront soumis ces malades. L'évolution lente, le développement indépendant de l'ulcère et des diverses endocrinopathies peuvent masquer soit la composante ulcéreuse, soit la composante endocrinienne du syndrome, lesquelles peuvent ne se révéler qu'après plusieurs années d'évolution.

La fréquence comparée des diverses atteintes endocriniennes dans les cas de Zollinger-Ellison avec A.P.E est exposée dans le Tableau V.

Tableau V - Pourcentages des diverses atteintes endocriniennes dans les cas de Zollinger-Ellison avec A.P.E

Auteurs	Murphy 1960	Gray 1960	Martin et Potet 1962	Zollinger 1962	Ellison 1964	Huizenga 1964
Nbre de cas	23	37 autopsies	30	132	56	12
Parathyroïdes	78%	21%	60%	50%	Histol: 50% Clin. : 26%	100%
Hypophyse	60%	27%	56%	27%	30%	25%
Surrénales	50%	46%	63%	40%	12,5%	33%
Thyroïde			20%	24%		
Atteinte B langerhansienne	50%		7%	27%	17,5%	

Outre les T.L., il existe pour ELLISON (1964) :

- deux atteintes endocriniennes associées dans 26% des A.P.E
- trois atteintes endocriniennes associées ou plus dans 19% des A.P.E

A ces atteintes glandulaires, doivent être ajoutés pour certains auteurs :

- La maladie de Ménétrier (UNDERDAHL, 1953, ZUBROD, 1958, WERMER, 1963, HUIZENGA, 1964)
- Des lipomes, des carcinomes bronchiques, des atteintes génitales (GRAY, 1960, WERMER, 1963).

C - AU TOTAL :

Le syndrome de Zollinger-Ellison paraît n'être qu'une forme dégradée, incomplèted'A.P.E avec ulcère.

La découverte d'ulcères "fulminants" dans des cas d'hyperthyroïdisme, ou de tumeurs hypophysaires doit faire évoquer la possibilité de coexistence, dans le cadre d'une A.P.E, de tumeurs langerhansiennes, seules capables d'induire des ulcères aux caractères si particuliers.

La surveillance des malades atteints d'un syncrome de Zollinger-Ellison doit être prolongée et minutieuse pour tenter de déceler l'apparition de signes d'une tumeur endocrinienne autre que langerhansienne.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A - Du pancréas

Les tumeurs langerhansiennes sont (Ellison, 1964, étude de 260 cas de Zollinger-Ellison) :

- uniques dans 50% des cas, limitées à une zone anatomique de la glande
- Les fréquences de localisation tête-corps-queue sont dans le rapport 4-1-4
- multiples atteignant deux segments dans 29 pour cent des cas
- diffuses dans 19 pour cent des cas

Fréquemment, existent des nodules tumoraux ectopiques (dans la paroi duodénale, en particulier)

Tableau VI - Fréquence comparée des adénomes et carcinomes

Auteurs	Murphy 1960	Zollinger 1960	Zollinger 1962	Ellison 1964	Huizenga 1964
Nbre de cas	51			260	26
Adénomes	60%		38%	⟨30%	57%
Carcinomes	40%	50%	62%	60%	43%
Hyperplasie ou Polyadéno-matose		10%		10%	

Pour Ellison (1964), 44% de toutes les tumeurs ont déjà des métastases lors du primo-diagnostic. Il s'agit le plus souvent de métastases ganglionnaires ou hépatiques.

Mais, l'évolutivité des carcinomes ou de leurs métastases paraît souvent réduite : des survies de plus de huit ans ont pu être observées après intervention laissant en place un carcinome langerhansien avec métastaseshépatiques (GIBSON 1960, cité par ZOLLINGER, 1962 - HUIZENGA, 1964).

- Le caractère ulcérogénique des tumeurs était lié, classiquement, à leur nature non β Langerhansienne. HUIZENGA, dans un travail récent -(1964), insiste sur la fait que l'ulcère est fréquent aussi dans les cas de tumeurs insulino-secrétantes, adénomes mais surtout carcinomes.

Tableau VII - Fréquence de l'ulcère dans les tumeurs langerhansiennes

(d'après HUIZENGA, 1964. Etude de 136 T.L.)

	Fréquence de l'ulcère	
T.L. N.I.S	54%	T.L. : tumeur langerhansienne
Adénomes	82%	
Carcinomes	31%	I.S. : insulino sécrétante
T.L. I.S.	12%	N.I.S : non insulino sécrétante
Adénomes	7%	
Carcinomes	26%	
T.L. en général	19%	

Certains patients peuvent avoir une double hypersécrétion gastrinique et insulinique ; on ne sait pas, dans ces cas si les activités gastrinique et insulinique sont les manifestations de tumeurs séparées ou de cellules différentes à l'intérieur de la même tumeur.

On a pu voir se développer successivement chez le même patient des tumeurs insuliniques puis des tumeurs gastriniques (après ablation chirurgicale des premières). L'ulcère des tumeurs insulinogènes paraît fréquemment peu "fulminant", médicalement curable.

De plus, certaines tumeurs à cellules non β, sécrétant de la gastrine peuvent coexister avec des ulcères d'allure absolument banale dans tous leurs caractères. Ainsi, pour HUIZENGA, "il apparaît que l'on doit considérer qu'il existe une relation de cause à effet entre tous les types d'ulcères et tous les types de tumeurs pancréatiques".

Cet auteur souligne encore la très grande fréquence de l'A.P.E dans les cas avec adénomes langerhansiens (surtout s'il sont multiples).

Par contre, il observe que 30 pour cent de tous les patients porteurs d'une tumeur langerhansienne avec ulcère ont un carcinome langerhansien d'allure primitive, sans rapport avec des facteurs polyendocriniens.

Enfin, il évoque la possibilité de dégénérescence de tumeurs initialement bénignes.

B - Les parathyroïdes

Elles représentent la plus fréquente des localisations du syndrome d'A.P.E.

D'après COPE (1958), le type courant d'atteinte parathyroïdienne dans

l'A.P.E consiste en une "hyperplasie primaire à cellules principales"

Cette entité est à distinguer de l'adénome parathyroïdien simple ou double et de l'hyperplasie primaire à cellules claires.

A la différence de l'adénome, l'atteinte porte sur les quatre glandes qui sont augmentées de volume, les supérieures en général beaucoup plus que les inférieures.

Leur structure microscopique, au contraire, peut être indiscernable de celle de l'adénome ou d'une hyperplasie secondaire, spécialement au cours d'un examen histologique per-opératoire. L'intérêt d'une telle distinction, pourtant, est grand, car la sanction chirurgicale n'est pas la même dans les deux cas : l'ablation de l'adénome suffit à guérir l'hyperparathyroïdisme alors qu'en cas d'hyperplasie à cellules principales, le seul traitement consiste, sous peine de récidive, en une parathyroïdectomie subtotale.

Cette confusion possible des deux types de lésions semble avoir fait, bien souvent dans la littérature interprêter comme adénomes multiples ce qui était seulement un processus hyperplasique diffus.

Ici encore, l'existence de tumeurs parathyroïdiennes en situation ectopique est fréquemment signalée.

C - L'hypophyse

Une augmentation du nombre des cellules amphophiles (P.A.S. colorables) et basophiles hypophysaires est rapportée dans le Zollinger-Ellison avec A.P.E par RUDOLF (1960).

Pour MURPHY (1960), il n'existerait pas de type cellulaire caractéristique de l'association tumeur hypophysaire-ulcère.

D - Les autres endocrines

paraissent beaucoup moins fréquemment intéressées par l'A.P.E. Le processus hyperplasique (de l'hyperplasie simple à l'adénomatose), est commun à toutes les atteintes endocriniennes, sauf peut être le testicule où existe une tendance atrophique (MARTIN et POTET, 1962), DONALDSON (1957), sur 37 autopsiesd'A.P.E, avec Zollinger-Ellison, dénombre 46 pour cent d'adénomes ou hyperplasies surrénaux ; ZOLLINGER (1962), 8 cas d'atteinte thyroïdienne sur 33 A.P.E (25 pour cent). Les lésions thyroïdiennes, les insulomes sont moins fréquents.

E - L'ulcère "endocrinien"

Les caractères de l'ulcère sont les mêmes, qu'il s'agisse d'A.P.E ou de Zollinger-Ellison.

Tableau VIII - Localisation de l'ulcère initial dans le Zollinger-Ellison

Auteurs	ZOLLINGER 1962	ELLISON 1964
Nbre de cas	132	260
Localisation de l'ulcus initial	25%: jéjunaux	25%: duod. distal ou jejunum proximal 75%: localisation normale
Ulcérations gastriques		11%
Ulcérations uniques		89%
Ulcérations multiples		11%

Bien que la découverte d'un ulcère à localisation anormale évoque le Zollinger-Ellison ou l'A.P.E, il faut souligner que 75 pour cent des ulcères initiaux n'ont pas de localisation anormale.

Histologiquement

ces ulcères n'ont rien de particulier sinon qu'il existe des signes d'évolutivité ulcéreuse (MARTIN et POTET, 1962)

La muqueuse gastrique

présente généralement une hyperplasie importante de la zone fundique qui donne parfois un aspect macroscopique de véritable gastrite hypertrophique (Zollinger, 1960). A l'histologie, les tubes glandulaires sont nettement augmentés de hauteur ; surtout ils sont revêtus d'une très grande quantité de cellules bordantes.

La maladie de Ménétrier, caractérisée, elle, au contraire par une prolifération adénomateuse des couches superficielles de cellules à mucus, paraît fréquente 38 pour cent des cas de Zollinger-Ellison pour HUIZENGA (1964). Cette fréquence avait aussi été soulignée par UNDERDAHL (1953), ZUBROD (1958), et WERMER (1963). Nous reviendrons sur la signification que l'on peut lui attribuer.

F - L'atteinte de l'Intestin grêle

Une jéjunite sévère est fréquemment retrouvée (WERMER, 1963). Les modifications inflammatoires et oedémateuses peuvent même s'étendre jusqu'à l'iléon terminal.

PATHOGENIE

A - Caractère familial de l'A. P. E et du Zollinger-Ellison

Depuis la description, en 1939, par ROSSIER et DRESSLER (cités par SCHMID, 1961) d'une famille d'ulcéreux dans laquelle un des membres était porteur d'une A. P. E, un autre d'un syndrome de Cushing , l'incidence familiale de l'A. P. E et de l'ulcère qui s'y rattache fut soulignée par de nombreux auteurs (UNDERDAHL, 1953, WERMER, 1954, MOLDAWER, 1954, SCHMID, 1961, MIEHER, 1962, WERMER, 1963, ELLISON, 1964, HUIZENGA, 1964).

De telles études nécessitant des statistiques portant sur plusieurs générations, il n'est pas étonnant de constater que les travaux récents font état, chaque année davantage de fréquences accrues de cas familiaux de l'affection.

C'est ainsi que tout récemment, HUIZENGA (1964), étudiant 26 cas de tumeurs langerhansiennes avec ulcères trouve chez tous les sujets des antécédents familiaux ulcéro-endocriniens :

- ulcéreux chez 50 pour cent des patients
- endocriniens chez 30 pour cent d'entr'eux
- ulcéro-endocriniens chez 30 pour cent d'entr'eux

Il semble qu'il existe, en outre, un mode caractéristique d'expression de l'affection pour chaque famille (MIEHER, 1962).

- aménorrhée et ulcère étaient les faits cliniques saillants chez les quatre soeurs de l'observation WERMER (1954)

- obésité, tumeurs hypophysaires et ulcères, ceux du cas 6 , d'UNDERDAHL

-Hyperparathyroïdisme et ulcères dans la publication de MIEHER (1961)

Cette cohésion familiale assez commune à des erreurs métaboliques congénitales ou à certains autres désordres familiaux suggère l'origine héréditaire de l'affection.

Ces faits, confirmés par une étude génétique approfondie, inspirent à WERMER (1963) :

B - La Théorie génétique de l'A.P.E

L'élément commun à toutes les anomalies du syndrome est un élément de croissance excessive, englobant, dans sa forme la plus complète, les glandes endocrines (explication de l'hyperplasie, des adénomes multiples ou de l'adénomatose), la muqueuse du tractus gastro-intestinal (explication de la maladie de Ménétrier), et le tissu adipeux (obésité, lipomes).

Cette croissance anormale serait due à l'action directe d'un gène autosomal dominant à forte pénétrance sur les cellules des divers organes atteints qui posséderaient elles-mêmes un ou plusieurs facteurs spécifiques les rendant réactives à l'action du gène mutant.

De tels effets génériques appelés "Pleiotropisme en mosaïque" sont rares en génétique humaine (polypose colique familiale, sclérose tubéreuse). Une telle théorie expliquerait la fréquence de l'atteinte pluricentrique ou de l'hyperplasie de chaque organe et même l'hyperfonctionnement d'organes ectopiques car toutes les cellules d'une même glande possèdent le même capital génétique.

Une autre théorie (RUDOLF, 1960, cité par GRAY, 1960), beaucoup moins fréquemment admise et faisant abstraction du caractère familial de l'A.P.E posture que le non fonctionnement d'un organe cible (testicule,

endomètre ou thyroïde) peut stimuler une hyperplasie pituitaire amphophile, source d'hormones trophiques qui peuvent induire hyperplasie ou adénomatose d'autres endocrines.

C - Pathogénie du Zollinger-Ellison

Nous avons vu, au chapître Anatomie Pathologique que les tumeurs langerhansiennes du Zollinger-Ellison peuvent être de deux types histologiques différents :

- soit tumeurs bénignes, du type adénomes ou hyperplasie, faisant alors souvent partie d'un syndrome d'A.P.E familiale.

- soit carcinomes d'allure primitive, sans rapport avec des facteurs polyendocriniens (dans les deux cas d'HUIZENGA où un carcinome était associé à une A.P.E, il s'agissait de tumeurs initialement bénignes, secondairement dégénérées).

Il y aurait donc une distinction fondamentale à faire entre tumeurs solitaires, non génétiques (car jamais pour WERNER, des tumeurs solitaires héréditaires des ilôts ne furent rapportées dans la littérature) et tumeurs polyendocriniennes d'origine génétique, héréditaires.

Le seul rapport unissant ces deux types de tumeurs pancréatiques est leur manifestation commune, c'est à dire l'ulcère par hypersécrétion acide De plus, l'existence d'ulcères sévères, associés à des tumeurs langheransiennes insulino-sécrétantes (soit réputées encore récemment non ulcérogéniques) d'une part, la mise en évidence de facteur "gastrin-like" dans des affections pancréatiques non tumorales d'autre part, tendent à suggérer que la sécrétion d'un facteur gastrinique est un mode général de réaction du tissu pancréatique à des situations pathologiques diverses.

On peut donc prévoir un démembrement du syndrome de Zollinger-Ellison classique : la lésion ulcérogénique pancréatique pouvant être :

- une tumeur bénigne faisant partie d'un syndrome polyendocrinien familial
- une tumeur isolée, bénigne ou maligne, de survenue sporadique
- ou une affection pancréatique chronique non tumorale

Ce domaine des rapports généraux entre pathologie pancréatique et maladie ulcéreuse, encore peu exploré est susceptible de très larges développements ultérieurs.

D - Pathogénie de l'ulcère de l'A.P.E

Selon WERMER, l'ulcère peptique serait à considérer comme une expression phénotypique du gène anormal, résultant directement de lui, sans l'intermédiaire d'un médiateur chimique : l'hyperplasie gastrique induite engendrerait une hypersécrétion acide, elle-même responsable de l'ulcère.

Mais, d'après ce que nous venons de voir, la mise en évidence dans les tumeurs pancréatiques du facteur secrétagoque "gastrin-like", responsable de l'hypersécrétion acide tend à diminuer la portée de cette théorie pathogénique de l'ulcère de l'A.P.E.

E - Pathogénie de l'atteinte de la muqueuse gastrique

Il existe dans l'A.P.E ou le Zollinger-Ellison deux processus à priori incompatibles d'atteinte de la muqueuse gastrique :

d'une part, une hypersécrétion acide due à l'hyperplasie des cellules pariétales et principales des tubes flandulaires, c'est à dire des éléments nobles de la muqueuse.

D'autre part, fréquemment, une maladie de Ménétrier, soit une hyperplasie des cellules à mucus des couches superficielles de la muqueuse ; affection qui, lorsqu'elle est isolée se caractérise par une achlorhydrie libre quasi constante (DAGNELIE, 1962, MARTIN, POTET, DEBRAY Ch. et LAMBLING, 1962). Une tentative d'explication de cette apparente dualité pourrait être que :

- l'hyperplasie adénomateuse des cellules mucoïdes du Ménétrier serait induite directement par le gène "hyperplasiant" de WERMER.

- ce même gène induirait la tumeur pancréatique qui, par sa sécrétion "gastrin-like", provoquerait, secondairement, une hyperplasie des cellules bordantes des glandes gastriques, responsable de l'hyperacidité génératrice d'ulcère.

F - Pathogénie de la diarrhée et de la stéatorrhée

La Diarrhée paraît vraisemblablement liée à l'abondance même de la sécrétion acide et à son action irritante sur la muqueuse intestinale, génératrice d'une hypersécrétion réactionnelle. L'aspiration gastrique la diminue en effet dans des proportions considérables. Cependant, on ne peut pas écarter complètement l'existence d'une hypercrinie intestinale primitive directement provoquée par l'action du gène autosomal et qui serait alors du même ordre que l'hyperstéatorrhée relevée chez certains malades (LAMBLING, 1962).

En outre, des travaux récents de GREGORY (1964) il ressort que la gastrine aurait peut être un effet sur la motilité du grêle : cela pourrait rendre compte d'observations de tumeurs langerhansiennes avec diarrhée sans hyperacidité gastrique.

CLINIQUE

A - L'A.P.E

Le tableau clinique de l'A.P.E réflète l'état fonctionnel des glandes endocrines atteintes.

Les adénomes peuvent être sécrétants ou non sécrétants. Acromégalie, nanisme hypophysaire, hypogonadisme, hyperparathyroïdisme, hyperinsulinisme, hypercorticismes de différents types, hyperthyroïdie, peuvent survenir isolés ou en combinaisons quelconques. Les signes peuvent se manifester simultanément ou successivement.

Le tableau clinique reflète parfois l'interaction de certaines hormones ou substances pseudo-hormonales élaborées par les diverses tumeurs ; ainsi, un patient avec tumeur langerhansienne insulino-secrétante, peut rester indemne d'accès d'hypoglycémie spontanée tant que l'adénome éosinophile pituitaire est présent et fonctionnel, l'hypoglycémie, toutefois, se développant dès que la tumeur de l'hypophyse antérieure, l'antagoniste fonctionnel des ilots, est enlevée (WERMER, 1963).

L'évolution des symptomes de la maladie est très variable : certains malades présentent une collection d'anomalies lors du premier examen alors que d'autres n'en ont qu'une seule.

Les signes peuvent n'être détectés que lors d'examens systématiques particulièrement attentifs d'une famille, alors que les sujets sont assymptomatiques.

Certains cas oligosymptomatiques sont considérés comme des formes frustes de la maladie. Parfois, cet état de forme fruste paraît persister indéfiniment.

Dans d'autres cas, la découverte d'un symptome unique, lors d'une enquête familiale systématique, par exemple, annonce une évolution inéluctable, au long des années, vers un état où plusieurs ou tous les signes du syndrome se sont développés.

Ainsi, le syndrome de Zollinger-Ellison n'est-il pour beaucoup d'auteurs qu'une forme incomplète d'A.P.E avec tumeurs langerhansiennes. Nous avons déjà vu qu'il convient d'apporter quelques restrictions à cette notion lorsque l'on considère les cas où le syndrome est, à l'évidence lié à une tumeur langerhansienne isolée, sans A.P.E., un carcinome langerhansien, par exemple.

B - La maladie ulcéreuse

survient dans environ 20 % des cas d'A.P.E (SCHMID, 1961) et se présente couramment avec les caractéristiques spéciales que Zollinger et Ellison avaient initialement décrites dans le syndrome des tumeurs langerhansiennes ulcérogéniques ; il n'existe aucune différence entre les ulcères de l'A.P.E et ceux du Zollinger-Ellison (HUIZENGA, 1964).

1 - L'ulcère

L'âge de survenue de la maladie ulcéreuse est très variable. ELLISON (1964), colligeant 260 cas de Zollinger-Ellison, note une fréquence ulcéreuse maxima de la 3ème à la 5ème décade de la vie.

Mais, 8 pour cent de ces ulcères surviennent chez des sujets de moins de vingt ans, douze d'entre eux ayant moins de quinze ans.

Peut être, ainsi, des tumeurs endocriniennes sont-elles la cause d'un grand nombre d'ulcères opérés chez l'enfant.

Typiquement, il s'agit d'ulcères sévères, souvent rapidement rebelles au traitement médical.

La douleur, d'abord de type ulcéreux banal devient d'une intensité particulière, évoquant parfois une inflammation pancréatique, juxta-ulcéreuse.

Des vomissements abondants, hyperacides sont fréquents, survenant en dehors de toute sténose.

2 - L'examen radiologique

précise la localisation ulcéreuse initiale :

-gastrique dans seulement 10 pour cent des cas
-duodéno-jéjunale dans 90 pour cent des cas
-duodénum distal ou jéjunum proximal dans 25 pour cent des cas (Ellison, 1964)

Les ulcères sont parfois multiples.

Le volume de l'ulcère est souvent impressionnant

L'hypersécrétion gastrique se traduit par l'existence d'un important liquide de stase, parfois, par des niveaux liquides jéjunaux

Fréquemment, une hypertrophie des plis gastriques est associée, de même, l'existence d'une duodénite ou d'une jéjunite.

3 - L'hypersécrétion gastrique

comme dans le Zollinger-Ellison, est quasi constante et présente une valeur diagnostique considérable.

Les volumes secrétoires sont augmentés

Surtout, existe une hyperacidité libre importante à jeun, très peu modifiée par l'épreuve à l'histamine

Exceptionnellement (en cas de diarrhée sévère, surtout) peut exister une hypochlorhydrie ou une achlorhydrie.

4 - La diarrhée

est un élément important et fréquent du syndrome clinique.

Nous la classons dans le cadre de la maladie ulcéreuse puisque sa signification est comparable à celle de l'ulcère : elle résulte de l'irritation du grêle par l'excès de flux acide gastrique.

A ce titre, elle peut exister isolée, sans ulcère (moins de 10 pour cent des cas) ou être associée à l'ulcère.

Tableau IX - Fréquence de la diarrhée dans le Zollinger-Ellison

Auteurs	ZOLLINGER 1962	ELLISON 1964
Nombre de cas	132	260
Pourcentage de cas avec diarrhée	40%	36%
Diarrhée isolée	10%	7%

D'importance variable, elle peut entraîner un déficit potassique ; Pour ELLISON (1964), 50 pour cent des diarrhéiques ont :

- plus de six selles par jour
- une kaliémie inférieure à 2,9 mEq par litre

Sa sévérité peut parfois mener à une intervention d'urgence, de pronostic très grave en raison de l'importance de la déshydratation et des pertes électrolytiques.

C - Facteurs de gravité

Le premier, très important, est la grande fréquence des complications aigues nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence comme première intervention pour ulcère et / ou diarrhée résultant d'une tumeur langerhansienne. Ces interventions d'urgence représentent 33% du total des cas de Zollinger-Ellison opérés, dans la statistique d'Ellison (1964).

Tableau X - Complications aigues nécessitant une intervention d'urgence comme première intervention

(ELLISON, 1964 : 76 cas de Zollinger Ellison opérés d'urgence)

	Fréquence	Mortalité post-opératoire
Perforations	56%	55%
Occlusions	18%	78%
Hémorragies	16%	50%
Diarrhée	9%	70%

L'extrême gravité de cette chirurgie est expliquée en partie par l'importance des pertes liquidiennes et électrolytiques chez ces malades (vomissements, diarrhée, occlusion).

Les perforations sont la complication la plus fréquente : 30 pour cent des ulcères initiaux se perforent (Zollinger, 1962).

Un second facteur de gravité est représenté par les nombreuses réinterventions nécessitées par la persistance du processus ulcérogénique sous forme d'ulcères peptiques post-opératoires récidivants.

Tableau XI - Fréquence des rechutes

(d'après ZOLLINGER, 1962)

Type d'intervention	Fréquence des rechutes	Mortalité
Ablation T.L.	60%	
Gastrectomie partielle + pancréatectomie partielle	57%	12,5 à 16% (atteint 25-30% si l'on pratique une gastrectomie totale secondaire)
Gastrectomie totale + Pancréatectomie partielle	0%	

On voit que les rechutes sont extrêmement fréquentes pour tous les types d'intervention autres que la gastrectomie totale.

Ellison (1964) souligne aussi avec insistance l'influence bénéfique sur la survie de la gastrectomie totale d'emblée. Mais une telle intervention ne doit être conseillée qu'en cas de certitude diagnostique absolue.

La malignité des tumeurs langerhansiennes, par contre, semble relativement atténuée. Des tumeurs avec métastases permettent parfois des survies étonamment longues comme nous l'avons vu au chapître anatomie-pathologie.

Au total, pour HUIZENGA (1964), "déboires et morts sont dus beaucoup plus fréquemment à l'ulcère peptique qu'à la tumeur, même si celle-ci est un carcinome avec métastases".

DIAGNOSTIC

A - de l'A.P.E

Il est souvent difficile car les différentes atteintes endocriniennes peuvent rester cliniquement et même biologiquement muettes (adénomes non sécrétants).

De même, l'existence de formes oligosymptomatiques, d'atteintes endocriniennes successives, l'interaction possible d'hormones différentes viennent compliquer le diagnostic.

En faveur de l'A.P.E, on pourra retenir :

- le caractère plurifocal, polyadénomateux d'une atteinte endocrinienne (WERMER , 1963), particulièrement des parathyroïdes (COPE, 1958).

L'existence d'antécédents endocriniens familiaux.

Quoi qu'il en soit, bien souvent, seules une exploration minutieuse et une surveillance systématique de telles endocrinopathies permettent de les rapporter à l'A.P.E.

B - de l'Ulcère "gastrinique"

Les tumeurs langerhansiennes n'ayant aucune traduction périphérique reconnue, en dehors de leur effet ulcérogénique, leur responsabilité dans la genèse de l'ulcère ne peut être évoquée que sur un faisceau de présomptions cliniques, radiologiques et biologiques. La certitude ne peut être apportée que par l'histologie de la tumeur pancréatique.

1 - Clinique

1 - Cliniquement, sont évocateurs :

- les caractères de l'ulcère : sévère, rebelle, récidivant, fréquemment associé à une diarrhée.

- l'association ulcère-endocrinopathie, en particulier, l'atteinte parathyroïdienne comme nous l'avons vu au chapitre Etiologie.

- l'existence d'antécédents familiaux ulcero-endocriniens (MIEHER, 1962, HUIZENGA, 1964). En fait, dans la littérature, c'est la répétition des complications ou des récidives obligeant à des réinterventions itératives qui mène, le plus souvent, au diagnostic.

2 - Radiologiquement, on retiendra :

- la localisation distale, souvent jéjunale de l'ulcère. La possibilité d'ulcérations multiples.

- la coexistence de gastrite hypertrophique, d'hypersécrétion, d'atteinte inflammatoire du grêle.

Mais, ces anomalies sont loin d'être constantes : 75 pour cent des ulcères par tumeur langerhansienne ont une localisation banale, beaucoup n'ont aucune particularité radiologique.

3 - Biologiquement, les caractères de la muqueuse gastrique et de sa sécrétion apportent au diagnostic des arguments essentiels.

a) la biopsie de muqueuse gastrique

montre une hyperplasie importante de la zone fundique : les tubes glandulaires sont nettement plus hauts que normalement et surtout, sont revêtus par une très grande quantité de cellules bordantes, parfois géantes remontant jusqu'à proximité du revêtement muqueux superficiel. (MARTIN et POTET, 1962)

b) étude de la sécrétion gastrique

- le tubage gastrique montre le stigmate essentiel : l'hypersécrétion acide spontanée majeure, peu ou pas modifiée par stimulation à l'histamine.

LAMBLING et coll (1962), considèrent comme significatifs de l'affection :

une concentration en acide chlorhydrique libre supérieure à 70 mEq par litre dans un échantillon préhistaminique correspondant à la sécrétion basale.

un débit chlorhydrique post-histaminique supérieur à 50 mEq en deux heures (normale : inférieure à 22 mEq).

un débit chlorhydrique supérieur à 4 mEq dans le dernier échantillon post-histaminique, deux heures après injection de la drogue.

B - ELLISON, dès 1966 avait insisté sur la valeur diagnostique quasi formelle d'une sécrétion nocturne de 12 heures dépassant 2.000 ml en volume (normale 500 ml) ou 100 mEq en débit d'acidité libre (normale 18 mEq).

Des travaux récents (LAMBLING, 1964 et 1965 - BONFILS, 1965) insistent sur l'intérêt de l'Etude de la corrélation entre sécrétion acide et sécrétion peptique de l'estomac, analysée de manière graphique sur un suc recueilli à jeun.

Ce test relativement indépendant du volume sécrété demeure utilisable chez le gastrectomisé. L'élément de référence est le débit peptique obtenu pour un volume de sécrétion acide primaire de 25ml (K25).

Pour les auteurs, la stimulation "gastrinique" qui caractérise le syndrome de Zollinger-Ellison porte plus sur la sécrétion acide que sur la sécrétion peptique : le K 25 de 7 cas de Zollinger-Ellison testés serait inférieur ou égal à 30, alors que dans un groupe comparatif d'ulcères duodénaux (59 cas), le K 25 est en moyenne à 58 (avec cinq pour cent de valeurs inférieures à 30).

c) l'augmentation de l'activité proteolytique acide du sérum (ou pepsinogène), serait, pour HARDOUIN et CHARIOT, plus importante dans le Zollinger-Ellison que dans l'ulcère duodénal avec hyperacidité. Mais, le petit nombre de cas étudiés ne permet pas encore de conclusions chiffrées.

4 - L'histologie de la tumeur pancréatique

peut seule apporter la certifude de l'origine endocrinienne de l'ulcère en mettant en évidence le Nésidioblastome.

Pour MARTIN et POTET (1962)

Les critères de malignité sont, le plus souvent, très difficiles à apprécier sur la seule tumeur : seule la constatation de métastases permet d'affirmer le caractère malin de la tumeur.

Le fait le plus frappant est que les différentes colorations ne permettent pas de mettre en évidence de cellules du type B dans ces tumeurs.

Il existe une surcharge pratiquement élective de ces tumeurs en matières lipidiques, ce que confirme l'observation en microscopie électronique (THIERY, 1962).

Le plus souvent, tout essai de systématisation du type cellulaire des tumeurs est impossible, bien qu'il s'agisse très probablement de cellules du type α (THIERY, 1962).

Ainsi, il est possible que les cellules α aient une double sécrétion hormonale (glucagon et facteur gastrin-like), à moins qu'il ne s'agisse d'une double population cellulaire répondant de façon univoque aux colorations histologiques (JULIEN, 1964).

Dans le Pancréas paratumoral, les pourcentages de cellules non β des ilots sont tous supérieurs ou égaux à 40 pour cent (de 40 à 51 pour cent) alors que dans les ulcères bulbaires classiques, ces mêmes pourcentages sont tous inférieurs à 30 pour cent (BADER et POTET, 1964).

Dans des pancréas normaux, DEBRAY et coll. (1959) trouvaient des pourcentages de 20 à 30 pour cent de cellules du type α.

Ce signe paraît avoir une grande valeur pour le diagnostic car, bien souvent, le pancréas est macroscopiquement normal et toute l'anomalie se résume en l'existence de un ou plusieurs adénomes visibles au seul examen histologique : une biopsie de tissu pancréatique quelconque permettrait donc, tout de même, le diagnostic.

De plus, depuis les premières observations rapportées par ZOLLINGER et Mc PHERSON (1958), on sait qu'une hyperplasie des ilôts peut être l'unique traduction clinique d'un authentique syndrome de Zollinger-Ellison: le diagnostic de tels cas ne peut être assuré que par la biopsie et le compte des cellules du type α.

Enfin, reste à signaler l'existence de tumeurs à la fois insulino sécrétantes et gastriniques, rapportées par HUIZENGA (1964) : on ne sait pas si les activités gastrinique et insulinique sont les manifestations de tumeurs séparées ou de cellules différentes à l'intérieur de la même tumeur. Dans un seul cas où cela put être établi formellement, il s'agissait de tumeurs distinctes.

C - La mise en évidence d'un pouvoir secretagogue urinaire (P.S.U : Bonfils 1963 - Lambling) chez des malades porteurs d'un ulcère avec tumeur langerhansienne caractérise vraisemblablement le passage dans les urines de substances à activité gastrinique. Le test P.S.U consiste à comparer la sécrétion gastrique de rats en fistule totale avant et après injection d'urines à étudier. La comparaison porte sur le volume, l'acidité libre, le débit acide, Ce test s'est révélé positif dans tous les cas de Zollinger-Ellison étudiés. Il n'est pas spécifique de ce désordre mais ne s'observerait que dans des cas épars d'autres affections digestives (ulcère duodénal, pancréatites, anastomoses porto-caves). Il se négative après ablation de la tumeur pancréatique (sauf en cas de métastases restantes). Utilisable après gastrectomie totale, il permet dans ce cas la surveillance des malades : la réapparition d'un P.S.U (négativé après pancréatectomie partielle) laisse présager la reprise du processus tumoral dans le pancréas restant.

La confrontation du P.S.U et du K 25 paraît apporter au diagnostic de l'ulcère gastrinique des éléments d'un très grand intérêt.

Ainsi, pour BONFILS (1965) :

1) Un K 25 inférieur à 30 et un P.S.U positif chez un sujet indemne de sténose pylorique et présentant une hypersécrétion spontanée constitue une quasi certitude de Zollinger-Ellison.

2) Un K 25 supérieur à 30 associé à un P.S.U positif peut s'observer au cours du Zollinger-Ellison, en particulier, au cours des formes polyendocriniennes. Mais, ceci a pu être noté au cours de l'ulcère duodénal banal (20 pour cent des cas environ).

3) Un K 25 inférieur à 30, avec un P.S.U franchement négatif évoque non pas un Zollinger-Ellison, mais une gêne à l'évacuation pylorique.

AU TOTAL

Le diagnostic préopératoire de certitude de l'ulcère "gastrinique" paraît à la lumière des travaux récents pouvoir être fait de façon de plus en plus fréquente grâce à la confrontation de données biologiques désormais classiques et de tests récents comme le K 25 et le P.S.U. La nécessité d'une telle certitude est accrue par la gravité de la décision opératoire à prendre et par le caractère incertain du diagnostic per opératoire lui-même puisque Ellison (1964), sur une statistique de 260 cas note :"que le pourcentage de "diagnostics corrects faits à chacune de multiples interventions ne s'accroît "pas jusqu'à la 6ème opération et est en moyenne de 50 pour cent à chaque "intervention.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

TRAITEMENT

L'existence d'une A.P.E avec tumeurs endocriniennes sécrétantes associée à un ulcère "gastrinique" requiert une extrême prudence dans la préparation et les modalités de l'intervention chez de tels patients, d'autant plus fragilisés que le désordre endocrinien sera multiple.

Un bilan complet est donc nécessaire.

La cure de diverses endocrinopathies est parfois indispensable avant tout acte de chirurgie à visée antiulcéreuse.

Traitement de l'ulcère associé aux tumeurs langerhansiennes

(voir Tableau IX)

- L'Exerèse tumorale paraît l'attitude la plus logique puisque l'on supprime ainsi la cause de l'hypersécrétion acide responsable de la maladie ulcéreuse.

Mais, on ne peut jamais être sûr que cette exérèse sera complète car les tumeurs sont souvent petites, multiples, ectopiques ou malignes. (JULIEN, 1961 - ZOLLINGER, 1962 - DERNOD, 1962 - ELLISON 1964 - HUIZENGA, 1964), parfois récidivantes (HUIZENGA, 1964).

La fréquence des rechutes ulcéreuses, dans ce type d'intervention est évaluée à 60 pour cent par ZOLLINGER (1962). Une survie appréciable n'est obtenue que dans 20 pour cent des cas (ELLISON, 1964).

- L'exérèse tumorale associée à une gastrectomie partielle visant à supprimer la "zone acide" gastrique ne donne pas de résultats bien supérieurs.

RESUME

L'observation d'un cas de Zollinger-Ellison avec adénomatose pancréatique, associé à une hyperparathyroïdie n'ayant pas cédé à l'ablation d'un adénome parathyroïdien, nous a posé le problème des rapports entre le syndrome de Zollinger-Ellison et l'adénomatose poly-endocrinienne (A.P.E).

En raison de l'existence, dans les deux affections, d'ulcères en tous points comparables, ulcères sévères avec hypersécrétion gastrique acide, de nombreux auteurs ont voulu faire du syndrome de Zollinger-Ellison une forme dégradée, incomplète d'A.P.E.

Etiologiquement, en effet, dans les deux désordres, la responsabilité de l'effet ulcérogénique a pu être imputée aux tumeurs langerhansiennes qui sécrètent un facteur gastrinique responsable d'un hypersécrétion acide gastrique considérable, elle-même génératrice d'ulcères atypiques.

Anatomiquement

l'A.P.E est remarquable par le caractère bénin des atteintes endocriniennes, chacune d'elles ayant de plus, une tendance plurifocale consistant en adénomatose ou hyperplasie diffuse. Ce caractère hyperplasique est retrouvé au niveau des muqueuses gastriques (Maladie de Ménétrier) et de l'intestin grêle.

- Dans le Zollinger Ellison, au contraire, la tumeur pancréatique est plus souvent maligne que bénigne.

- L'exérèse tumorale associée à la gastrectomie totale apparaît comme le geste de sécurité.

Il reste souvent le seul recours possible après des interventions itérative inefficaces ; mais les résultats d'une telle chirurgie sont grevés d'une mortalité impressionnante, compte tenu de la gravité de l'intervention elle-même, majorée par les difficultés opératoires rencontrées chez ces polyopérés.

Aussi, l'idéal est-il de pratiquer une gastrectomie totale d'emblée (100 pour cent de survies pour Ellison, 1964) associée à une résection tumorale aussi complète que possible.

Mais une telle intervention ne peut être conseillée sans certitude diagnostique.

Nous avons vu que grâce à des épreuves biologiques de plus en plus fines, on peut espérer, dans l'avenir, un diagnostic pré-opératoire de plus en plus précis.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

D'autre part, contrairement à l'opinion classique, il semble que des tumeurs langerhansiennes ulcerogéniques puissent se développer aussi bien aux dépens de tissus que de tissus non Langerhansiens.

Pathogénie

Le caractère familial de l'A. P. E est très fréquemment retrouvé et plaide fortement en faveur de son origine génétique : un gène autosomal, pleiochromique, dominant en serait responsable. Ce gène aurait un effet "hyperplasiant sur les endocrines, la muqueuse du tractus gastro-intestinal et le tissu adipeux " (WERMER)

Les phénomènes sont plus complexes dans le Zollinger-Ellison.

Dans certains cas, la tumeur ulcerogénique pancréatique fait partie d'un tableau d'A. P. E familiale. Mais, bien souvent, la tumeur pancréatique est isolée (surtout les carcinomes) et semble survenir de façon sporadique, indépendamment de tout facteur héréditaire.

La mise en évidenced'un effet ulcerogénique dans des maladies pancréatiques chroniques non tumorales élargit encore le domaine des relations entre pathologie pancréatique et maladie ulcéreuse.

Une tentative d'explication du paradoxe de la coexistence fréquente dans l'atteinte gastrique "endocrinienne" de Maladie de Ménétrier et d'hyperplasie des cellules bordantes pourrait être que le Ménétrier est induit directement par le gène "hyperplasiant" de WERMER, tandis que l'hyperplasie des cellules bordantes, responsable de l'hyperacidité est provoquée par la secrétion "gastrin-like".

Clinique

Le tableau clinique de l'A.P.E reflète l'état fonctionnel des glandes endocrines atteintes. Les différents désordres peuvent se manifester simultanément ou successivement. Des formes oligosymptomatiques au début peuvent, soit se compléter progressivement, soit persister sous l'aspect de formes frustes.

La maladie ulcéreuse "endocrienne" est particulière par bien des points.

Elle est peut être la cause d'un grand nombre d'ulcères de l'enfant.

L'ulcère est sévère, rebelle, de siège volontiers atypique.

Il donne lieu à des complications aigues souvent inaugurales, de pronostic grave. La survenue d'ulcères peptiques post-opératoire est très fréquente quand l'intervention a été incomplète.

L'ulcère s'accompagne d'une hypersécrétion acide considérable, très peu influencée par l'épreuve à l'histamine..

La diarrhée est un corollaire fréquent de l'hypersécrétion gastrique. Elle peut exister isolée, sans ulcère, elle peut donner lieu à des complications sévères.

Le Diagnostic

- d'A.P.E doit être évoqué devant toute atteinte endocrinienne du type polyadénomateux (particulièrement des parathyroïdes) et/ ou quand existe une notion de caractère familial de l'affection.

- Celui de l'ulcère endocrinien, souvent difficile est basé sur les caractères particuliers de l'ulcère avec hypersécrétion acide. L'existence d'une maladie endocrinienne associée,d'une notion familiale sont des facteurs d'orientation importants.

La certitude ne peut être apportée que par l'histologie de la tumeur langerhansienne, lors de l'intervention.

L'appréciation du pouvoir secrétagogue urinaire (P.S.U.) d'introduction récente, permettra peut être un diagnostic biologique pré-opératoire plus sûr et une surveillance plus aisée des malades opérés.

Le Traitement

Devant l'incertitude où se trouve le chirurgien de pouvoir pratiquer une éradication totale du processus tumoral et devant la gravité des rechutes et des réinterventions après chirurgie incomplète, le seul traitement logique paraît être la gastrectomie totale d'emblée, associée à la résection tumorale.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

VU : LE DOYEN

G. CORDIER

VU : LE PRESIDENT

Ch. DEBRAY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON D.H. - Cystic fibrosis of the pancreas. J. Chronic Dis. 7 : 58, I958.

BADER J.P., POTET F., LAMBLING A. - Etude histologique des ilots de Langerhans non tumoraux dans le syndrome de Z.E. - Gastroenterologia , I02-I35 - I964.

BONFILS S., BADER J.P., DUBRASQUET M., LAMBLING A. - Dépistage dans les urines humaines de substances excitant la sécrétion gastrique du rat. C.R. Soc. Biol. I57-259, I963.

BONFILS S., BADER J.P., DUBRASQUET M., LAMBLING A. - Tests biologiques explorant les facteur sécrétagogues gastriques au cours du syndrome de Zollinger-Ellison. Arch. Mal. Ap. Dig. : 54 - I09 - I965.

Id. - Arch. Mal. Ap. Dig. - I965

COPE O., KEYNES N.M., ROTH S.J. and CASTELMAN B. - Primary chief cell hyperplasia of the parathyroïd glands. A new entity in the surgery of hyperparathyroPidism. Ann. Surg. I48 - 375 - I958.

DAGNELIE J. - Problèmes physiopathologiques de la gastropathie hypertrophique à plis géants. Acta Gastr. Enter. Belg. 25 : 468 - I962.

DEBRAY Ch., HARDOUIN J.P., CERF M., LAUMONNIER R. et MARTIN E. - Lésions histologiques du pancréas au cours de certaines affections de l'étage sus mésocolique de l abdomen. Rev. Med. française 235-24I (I959).

DEBRAY Ch, BRICAIRE H., HARDOUIN J.P., RAMBAUD J.C. - Adénome parathyroïdien avec lithiase rénale associée à un adénome pancréatique non insulinogène, hypersécrétion gastrique et ulcères peptiques récidivants (syndrome de Zollinger-Ellison). Ann. Endocrin. (Paris), 25 - 40I - I964.

DONALDSON R.M. Jr, Von EIGEN P.R. and DWIGHT R.W. - Gastric hypersecrétion, peptic ulceration and islet cell tumor of the pancreas (The Zollinger Ellison Syndrom) Report of a case and Review of littérature. NEW ENGLAND J. Med. , 257 : 965 - I957.

DONEGAN W.L. and SPIRO H.M. - Parathyroids and gastric secretion - Gastroenterology 38 : 750, I960.

ELLIOT D.W., TAFT D.A., PASSARD E. Jr, ZOLLINGER R.M. - Pancreatic influences ou gastric secretion - Surgery 60 : I26 - I96I.

ELLISON E.H. - The ulcerogenic tumor of the pancreas - Surgery 40 : I47, I956.

ELLISON E.J. and WILSON E.D. - The Zollinger Ellison syndrome : Re-appraisol and evaluation of 260 registered cases - Ann. of Surg. I60 : 5I2, I964.

ERDHEIM J. - Zur normalen und pathologischen - Histologie der glandula thyreoïdea, parathyreoidea und hypophysis. Beitr. path. Anat., 33 : I58 - I903.

GERSTEL G. : Uber multiple tumoren der Drüsen mit innerer Sekretion bei einem Akromegalen - Frankfurrer Ztschr. f. Path. - 52 : 485 - I938.

GRAY S.J. - The Adrenal glands and peptic ulcer - Gastro enterology : 39 : 553-I960

GREGORY R.A., TRACY H.J. : The constitution and proporties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. Gut. 5 - I03 - I964.

GREGORY R.A., TRACY H.J., FRENCH J.M. and SIRCUS W. : Extraction of a Gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome - Lancet I : I045 - I960.

HARDOUIN J.P. et CHARIOT J. : Communication personnelle

HELLSTROM J. - Hyperparathyroïdism and gastroduodenal ulcer - Acta chir. scandinav., II6 : 207 - I958-I959.

HOWARD J.M., JORDON G.L.,: Surgical diseases of the pancreas. J.B. Lippincott Company, p.2I2 - I960.

HUIZENGA K.A., GOODRICK W.I.M. and SUMMERSKILL W.H.J. - Peptic ulcer with islet cell tumor A reappraisal. The Amer. J. of Med. 37 : 564 - I964.

JULIEN C. - Contribution à l'étude du syndrome de Zollinger-Ellison - Revue de la littérature et apports de faits nouveaux, d'après deux observations personnelles. Thèse Paris, I96I.

JULIEN C., CAROLI J., HIVET M. - Considérations sur le syndrome de Zollinger-Ellison A propos d'un cas à symptomatologie diarrhéique prédominante. Sem. Hop. Paris, 40 : I72I- I964.

KEATING F.R. - Diagnosis of primary hyperparathyroïdism - Clinical and Laboratory aspects - J.A.M.A - I78 : 547 - I96I.

LAMBLING A. - Remarques à propos de la pathogénie et de la physiopathologie de l'hypergastrine acidopeptique pancreatogène du syndrome de Zollinger-Ellison et de ses relations avec la maladie ulcéreuse. - Arch. Mal. App. Digestif : 5I : 33I - I962.

LAMBLING A.; BONFILS S., BADER J.P., DUBRASQUET M. - L'étude du pouvoir secretagogue des urines de l'homme (PSU), son intérêt diagnostique, pronostique et physiopathologique - Présentation au 7ème Congrès international de Gastro-Enterologie - Bruxelles I964.

LAMBLING A., BONFILS S., BADER J.P., DUBRASQUET M . - L'étude du pouvoir secrétagogue des urines de l'homme (P.S.U). Intérêt clinique, en particulier dans le syndrome de Zollinger-Ellison - Gastroenterologia (sous presse).

MARTIN E., POTET F. - Anatomie pathologique du syndrome de Zollinger-Ellison. Arch. Mal. App. Dig. 5I : 28I - I962.

MARTIN E., POTET F., DEBRAY Ch., LAMBLING A. - Etude anatomique de la "gastrite hypertrophique géante". - Acta gastro enterol. Belgica : 25 : 5I4 - I962.

MIEHER W.C. -HARTSOCK R.J., GEOKAS M.C., BALLARD H.S., FRAME B. - Peptic ulcer as a manifestation of familial polyendocrine disease. - J.A.M.A., I79 : 854 - I962.

MOLDAWER M.P., NARDI G.L., RAKER J.W. - Concommitance of multiple adénomas of the Parathyroïds and Pancreatic islets with tumor of pituitary : Syndrome with familial incidence - Amer. J. Med. Sc. - 228 : I90 - I954.

MONACO A.P., LYTHGOE J.P., WADBEL W.R. - Immunnological study in Zollinger-Ellison syndrome. - Lancet 2 : IOI6 - I96I.

MURPHY R.T., GOODSITT E., MORALES H., BIZTON J.L. - Peptic ulceration xith associated endocrine tumors. Collective Review and report of a case. Am. J. Surg. I00 : 764 - I960.

OSTROW J.D., BLANSHARD G., GRAY S.J. - Peptic ulcer in primary hyperparathyroïdism Am. J. of Medicina - 29 : 769 - I960.

PERNOD J., MERCADIER M., HEPP J. - A propos du traitement chirurgical du syndrome de Zollinger-Ellison - Arch. Mal. App. Dig. 5I : 323 - I962.

ROTH J.L.A, VILLARDELL F. - Pituitary adenoma and peptic ulcer disease - Gastroenterology 39 : 558 - I960.

RUDOLF L.E., DAMMIN G.F., MOORE F.D. - Intractable peptic ulcer and endocrine adenomas with pituitary amphophilic hyperplasia - A reinterpretation of the Ellison-Zollinger syndrome - Surgery, 48 : I70, I960.

ST GOAR W.T. - Was ist die Ursache ? J. Endocrinol. I4 : I5 69 - I954.

SCHMID J.R., LABHARD A., ROSSIER P.H. - Relationship of multiple endocrine adenomas (Zollinger-Ellison syndrome). Occurence of both syndromes in one family. Amer. J. Med. 3I : 343 - I96I.

SHELBURNE S.A., Mc LAUGHLIN C.W. - Coïncidental adenomas of islet cells, parathyroïd gland and pituitary gland. J. clin. Endocrinol. 5 : 232 - I945.

SUMMERSKILL W.H., CODE C.F., HALLENBECK G.A., PRIESTELY J.T. : Intractable peptic ulcer in hereditary endocrine - ulcer disease : "gastrin" content of endocrine tissues. Proc. Mayo clin. 36 : 6II, I96I.

THIERY J.P., BADER J.P. : Etude cytologique d'une tumeur du pancréas (syndrome de Zollinger-Ellison) - Observation en contraste de phase et en microscopie électronique. Arch. Mal. App. Dig. : 5I : 30I - I962.

UNDERDAHL L.O., WOOLNER L.B., BLACK B.M. : Multiple endocrine adenomas - Report of 8 cases in which the parathyroïd, pituitary and pancreatic islets were involved. J. clin. Endocr. I3 : 20, I953.

WERMER P. : Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands - Am. J. Med. : I6 : 363 - I954.

WERMER P. : Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in a large kindred - Inherited multiple tumors and mosaic pleiotropism in Man - Am. J. Med. : 35 : 205 - I963.

ZOLLINGER R.M., ELLISON E.H. : Primary peptic ulcerations of the jujunum associated with islet cell tumors of the pancreas - Ann. Surg. I42 : 709 - I955.

ZOLLINGER R.M. , Mc PHERSON R.C. : Ulcerogenic tumors of the pancreas - Amer. J. Surg. 95 : 359 - I958.

ZOLLINGER R.M., CRAIG T.V. : Endocrine tumors and peptic ulcer - Amer. J. Med. 29 76I - I960.

ZOLLINGER R.M.,- Endocrine Adenomas and peptic ulcer with special reference to pancreatic adenomas - Gastroenterology 39 : 54I - I960.

ZOLLINGER R.M., ELLIOTT D.W., ENDEHAL G.L., GRANT B.N., GOSWITZ J.T., TAFT D.A. : Origin of the ulcerogenic hormone in endocrine induced ulcer. Ann. Surg. : I56 : 570 - I962.

ZUBROD C.G. , PIEPER W., HILBISH T.F., SMITH R., DUTCHER T., WERMER P. : Acromegaly Jujunal ulcers and hypersecretion of gastric Juice : clinical-pathological conference at the national institutes of health. - Ann Intern. Med., 49 : I389 - I958.